

ORALE GOLDTHERAPIE MIT AURANOFIN  
ZUR BEHANDLUNG DER  
CHRONISCHEN POLYARTHRITIS

*Helmut* SCHLEGL

---

1902

---

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT  
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774

Aus der II. Medizinischen Klinik des Rheumazentrums

Bad Abbach

Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. H. Müller-Faßbender

Orale Goldtherapie mit Auranofin zur  
Behandlung der chronischen Polyarthritits

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helmut Schlegl

aus Kößlarn

1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr.H.Müller-Faßbender

Mitberichterstatter: Prof.Dr.N.Zöllner

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.1982



# INHALTSVERZEICHNIS

|            |             |     |
|------------|-------------|-----|
| I.         | Einleitung  | 1   |
| II.        | 1. Kapitel  | 2   |
| III.       | 2. Kapitel  | 3   |
| IV.        | 3. Kapitel  | 4   |
| V.         | 4. Kapitel  | 5   |
| VI.        | 5. Kapitel  | 6   |
| VII.       | 6. Kapitel  | 7   |
| VIII.      | 7. Kapitel  | 8   |
| IX.        | 8. Kapitel  | 9   |
| X.         | 9. Kapitel  | 10  |
| XI.        | 10. Kapitel | 11  |
| XII.       | 11. Kapitel | 12  |
| XIII.      | 12. Kapitel | 13  |
| XIV.       | 13. Kapitel | 14  |
| XV.        | 14. Kapitel | 15  |
| XVI.       | 15. Kapitel | 16  |
| XVII.      | 16. Kapitel | 17  |
| XVIII.     | 17. Kapitel | 18  |
| XIX.       | 18. Kapitel | 19  |
| XX.        | 19. Kapitel | 20  |
| XXI.       | 20. Kapitel | 21  |
| XXII.      | 21. Kapitel | 22  |
| XXIII.     | 22. Kapitel | 23  |
| XXIV.      | 23. Kapitel | 24  |
| XXV.       | 24. Kapitel | 25  |
| XXVI.      | 25. Kapitel | 26  |
| XXVII.     | 26. Kapitel | 27  |
| XXVIII.    | 27. Kapitel | 28  |
| XXIX.      | 28. Kapitel | 29  |
| XXX.       | 29. Kapitel | 30  |
| XXXI.      | 30. Kapitel | 31  |
| XXXII.     | 31. Kapitel | 32  |
| XXXIII.    | 32. Kapitel | 33  |
| XXXIV.     | 33. Kapitel | 34  |
| XXXV.      | 34. Kapitel | 35  |
| XXXVI.     | 35. Kapitel | 36  |
| XXXVII.    | 36. Kapitel | 37  |
| XXXVIII.   | 37. Kapitel | 38  |
| XXXIX.     | 38. Kapitel | 39  |
| XL.        | 39. Kapitel | 40  |
| XLI.       | 40. Kapitel | 41  |
| XLII.      | 41. Kapitel | 42  |
| XLIII.     | 42. Kapitel | 43  |
| XLIV.      | 43. Kapitel | 44  |
| XLV.       | 44. Kapitel | 45  |
| XLVI.      | 45. Kapitel | 46  |
| XLVII.     | 46. Kapitel | 47  |
| XLVIII.    | 47. Kapitel | 48  |
| XLIX.      | 48. Kapitel | 49  |
| L.         | 49. Kapitel | 50  |
| LI.        | 50. Kapitel | 51  |
| LII.       | 51. Kapitel | 52  |
| LIII.      | 52. Kapitel | 53  |
| LIV.       | 53. Kapitel | 54  |
| LV.        | 54. Kapitel | 55  |
| LVI.       | 55. Kapitel | 56  |
| LVII.      | 56. Kapitel | 57  |
| LVIII.     | 57. Kapitel | 58  |
| LIX.       | 58. Kapitel | 59  |
| LX.        | 59. Kapitel | 60  |
| LXI.       | 60. Kapitel | 61  |
| LXII.      | 61. Kapitel | 62  |
| LXIII.     | 62. Kapitel | 63  |
| LXIV.      | 63. Kapitel | 64  |
| LXV.       | 64. Kapitel | 65  |
| LXVI.      | 65. Kapitel | 66  |
| LXVII.     | 66. Kapitel | 67  |
| LXVIII.    | 67. Kapitel | 68  |
| LXIX.      | 68. Kapitel | 69  |
| LXX.       | 69. Kapitel | 70  |
| LXXI.      | 70. Kapitel | 71  |
| LXXII.     | 71. Kapitel | 72  |
| LXXIII.    | 72. Kapitel | 73  |
| LXXIV.     | 73. Kapitel | 74  |
| LXXV.      | 74. Kapitel | 75  |
| LXXVI.     | 75. Kapitel | 76  |
| LXXVII.    | 76. Kapitel | 77  |
| LXXVIII.   | 77. Kapitel | 78  |
| LXXIX.     | 78. Kapitel | 79  |
| LXXX.      | 79. Kapitel | 80  |
| LXXXI.     | 80. Kapitel | 81  |
| LXXXII.    | 81. Kapitel | 82  |
| LXXXIII.   | 82. Kapitel | 83  |
| LXXXIV.    | 83. Kapitel | 84  |
| LXXXV.     | 84. Kapitel | 85  |
| LXXXVI.    | 85. Kapitel | 86  |
| LXXXVII.   | 86. Kapitel | 87  |
| LXXXVIII.  | 87. Kapitel | 88  |
| LXXXIX.    | 88. Kapitel | 89  |
| LXXXX.     | 89. Kapitel | 90  |
| LXXXXI.    | 90. Kapitel | 91  |
| LXXXXII.   | 91. Kapitel | 92  |
| LXXXXIII.  | 92. Kapitel | 93  |
| LXXXXIV.   | 93. Kapitel | 94  |
| LXXXXV.    | 94. Kapitel | 95  |
| LXXXXVI.   | 95. Kapitel | 96  |
| LXXXXVII.  | 96. Kapitel | 97  |
| LXXXXVIII. | 97. Kapitel | 98  |
| LXXXXIX.   | 98. Kapitel | 99  |
| LXXXXX.    | 99. Kapitel | 100 |

## IN DANKBARKEIT GEWIDMET

### MEINEN ELTERN



## INHALTSVERZEICHNIS

|                                             | Seite |
|---------------------------------------------|-------|
| I. EINLEITUNG                               | 1     |
| 1. Therapie der chronischen Polyarthrititis | 1     |
| 2. Goldtherapie                             | 2     |
| 3. Auranofin - Kurze Vorstellung            | 6     |
| II. PROBLEMSTELLUNG                         | 8     |
| III. MATERIAL UND METHODEN                  | 9     |
| 1. Patienten                                | 9     |
| 2. Untersuchungsablauf                      | 17    |
| IV. ERGEBNISSE                              | 26    |
| 1. Wirkungsvergleich                        | 26    |
| 1.1. Graphische Darstellung und Tabellen    | 26    |
| 1.2. Statistische Methoden                  | 35    |
| 1.3. Röntgenveränderungen                   | 40    |
| 2. Laborparameter und andere Parameter      | 40    |
| 3. Begleittherapie                          | 42    |
| 4. Nebenwirkungen                           | 43    |
| 5. Goldspiegel                              | 44    |
| V. DISKUSSION                               | 45    |
| 1. Patienten                                | 45    |
| 2. Dosierung                                | 46    |
| 3. Ergebnisse                               | 47    |
| 4. Nebenwirkungen                           | 49    |
| 5. Goldspiegel                              | 51    |
| 6. Wirkungsmechanismus                      | 52    |
| VI. ZUSAMMENFASSUNG                         | 54    |
| Literaturverzeichnis                        | 55    |



## I. EINLEITUNG

### I.1. Therapie der chronischen Polyarthrititis

Ursache und kausale Behandlungsmöglichkeiten der chronischen Polyarthrititis sind bis heute nicht bekannt (1,27,28,32,36).

Üblicherweise wird die medikamentöse Therapie der chronischen Polyarthrititis in eine symptomatische (analgetische und anti-phlogistische) Therapie und eine Basistherapie, die durch Unterdrückung immunologischer Vorgänge gekennzeichnet sein soll, eingeteilt (28,36).

Jeder Fall von chronischer Polyarthrititis verlangt neben der medikamentösen Behandlung frühzeitig einsetzende und konsequent durchzuführende funktionserhaltende physikalische Massnahmen. Operative Eingriffe werden präventiv, mobilisierend und stabilisierend durchgeführt. Eine große Rolle im Behandlungsplan der chronischen Polyarthrititis spielen berufliche Prävention und Rehabilitation sowie soziale Betreuung (28).

Die sogenannten Basistherapeutika wirken im Gegensatz zu den eigentlichen Antirheumatika erst nach einer Latenzzeit, zeigen jedoch einen länger anhaltenden, möglicherweise dauerhaften Effekt. Diese Medikamente sollen in die Pathogenese der chronischen Polyarthrititis hemmend eingreifen. Im einzelnen sind es folgende: Chloroquin-Derivate, Goldverbindungen, D-Penicillamin und Zytostatika. Ihre Angriffspunkte im Grundprozess der chronischen Polyarthrititis sind noch nicht endgültig geklärt, wenn auch einige ihrer Wirkungsweisen bekannt sind (1,8,25,27,34,41).

## I.2. Goldtherapie

Goldverbindungen werden seit mehr als 50 Jahren zur Behandlung der chronischen Polyarthrititis parenteral verabreicht (2,13,19).

Im Jahre 1890 stellte Robert Koch fest, daß Kalium-Goldzyanid in vitro das Wachstum von Tuberkulosebakterien hemmt.

Im Jahre 1928 stellte Forestier fest, daß ätiologische, klinische und laborchemische Ähnlichkeiten zwischen einigen Patienten mit Tuberkulose und anderen mit rheumatoider Arthritis bestehen, und aus rein empirischen Gründen meinte er, daß Gold sich auch bei rheumatoider Arthritis effektiv erweisen müßte. Die Ergebnisse seiner frühen Studien wurden 1934 in der englischen Literatur veröffentlicht. Forestier berichtete über mehr als 500 Polyarthritiker, die zu 70-80% durch eine Behandlung mit Goldsalzen gebessert worden waren (24).

Forestier verwendete Na-Auro-thiomalat (Myocrysin<sup>R</sup>), die heute in England und in den Vereinigten Staaten am meisten verwendete Verbindung und injizierte in Form dieser Verbindung wöchentlich 50-100 mg reines Gold (36). 1945 verglich Fraser die Ergebnisse von Natrium-Gold-thiomalat Injektionen mit Placebo und nach einem Jahr fand er bei den Gold behandelten Patienten bei 82% Besserung gegenüber 45% Besserung bei den Placebo behandelten Patienten (24).

Im Jahre 1960 berichtete das Subcommittee des Empire Rheumatism Council über eine multi-center Doppelblindstudie ( 200 Patienten zwischen 20 bis 64 Jahre alt, mit chronischer Polyarthrititis von ein bis fünf Jahren Dauer). Das Subcommittee stellte fest, daß die Goldtherapie zweifellos den durchschnittlichen Gesundheitszustand der Mehrheit der Patienten in der goldbehandelten Gruppe für einen Zeitraum von 18 Monaten besserte. Toxische Effekte, vor allem Dermatitis, wurden mehr als zweimal so häufig in der Gold-behandelten Gruppe gesehen wie in der Kontrollgruppe. Gefährliche toxische Reaktionen waren ungewöhnlich (13). Nach Davis ist die Knochenmarks-aplasie als gefährlichste Nebenwirkung zu betrachten (11). Als weitere Nebenwirkungen werden Hauterscheinungen, Haar-ausfall, Schleimhauterscheinungen, Schäden am hämopoetischen System, Nierenschäden, Leberschädigung sowie Schädigung des Nervensystems beschrieben (5,11,18,27).

Seit dem Jahre 1917 werden nur noch komplexe Auro-Verbindungen (zweiwertiges Gold) therapeutisch verwendet. Es wurde eine große Reihe von Verbindungen synthetisiert. Die heute eingesetzten Präparate sind alle wasserlöslich und werden als wässrige Lösung intramuskulär appliziert. Lediglich das anorganische Auro-thiosulfat kann auch intravenös gegeben werden. Die in Wasser gelöste Auro-thioglucoose wird allerdings wegen eines Depoteffektes in einer öligen Suspension intra-

muskulär verabreicht. Die wichtigsten Goldverbindungen zeigt folgende Tabelle (Tab.1).

| Chemische Verbindung                                                                                                       | Goldgehalt | Präparatenamen                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Auro-thiomalat                                                                                                             | 50%        | Myocrysin (USA)<br>Myochrisine (Skandin.<br>u. England)<br>Tauredon (Deutschland) |
| Auro-thioglucose                                                                                                           | 50%        | Solganal (USA)<br>Aureotan (Deutschland)                                          |
| Auro-thiosulfat                                                                                                            | 37%        | Sanocrysin (Skandinavien,<br>Ostblockländer)                                      |
| Phosphorkomplex aus dem<br>Natriumsalz der p-di-<br>methylamino-phenylphos-<br>phinsäure und Gold und<br>Natriumthiosulfat | 21%        | Fosfocrisolo (Italien,<br>Schweiz)                                                |
| Auro-thiopolypeptid                                                                                                        | 13%        | Auro-Detoxin (Deutschland)                                                        |

Tabelle 1:

Die am häufigsten in der Therapie der chronischen Polyarthritiden verwendeten Goldpräparate.

Kolloidale Goldverbindungen sind therapeutisch nutzlos, weil die kolloidalen Partikel rasch phagozytiert werden und wirkungslos im Gewebe verhaftet werden. Zwischen den einzelnen wasserlöslichen Verbindungen besteht bezüglich Wirksamkeit und Toxizität kein Unterschied. Wesentlich für das Therapieschema ist nur die Berücksichtigung des Gehaltes an Gold im verwendeten Präparat. Man appliziert bei der ersten Injektion meist 1-5 mg Gold und steigert dann auf 25 mg Gold zweimal pro Woche bzw. 50 mg Gold wöchentlich bis zum Eintritt einer objektivierbaren

Besserung oder einer ernsteren Nebenwirkung(36).

Die Wirksamkeit der Goldtherapie bei der Behandlung der chronischen Polyarthrititis ist erwiesen(6,13).

Es wurde auch berichtet,daß Goldverbindungen einen hemmenden Effekt auf die Entwicklung von Knorpel- und Knochenläsionen haben sollen,und die Progression der Krankheit aufhalten.Obwohl eine Vielzahl von laborchemischen und klinischen Forschungen unternommen wurden um die Wirkungsweise,die pharmakologischen Eigenschaften und die optimale therapeutische Anwendung der klinisch verwendeten Goldverbindungen aufzuzeigen,ist es offensichtlich,daß nur geringe Forschungsanstrengungen auf die Entwicklung neuer antiarthritischer Goldverbindungen gerichtet wurden. Ein Nachteil der gegenwärtigen Goldtherapie ist,daß die klinisch verwendeten Goldverbindungen nicht oral absorbiert werden (6).

### I.3. Auranofin - Kurze Vorstellung

Sutton et al. beschrieben 1972 eine Reihe von Goldverbindungen, Alkylphosphinkomplexe die, oral verabreicht, eine antiarthritische Aktivität bei der Adjuvans-Rattenarthritis zeigten.

SK&F D-39162 (Auranofin), eine der aktivsten Verbindungen in dieser Serie, wurde weiter von Walz u.a. (1973, 1976) in einer Vielzahl von in vitro und in vivo-Tests ausgewertet.

Walz fand, daß Auranofin ein einzigartiges pharmakologisches Profil besitzt, indem es Antikörperproduktion, Freisetzung lysosomaler Enzyme aus phagozytierenden Leukozyten und Mediatorfreisetzung bei Sofort-Hypersensitivitätsreaktionen hemmt (15).

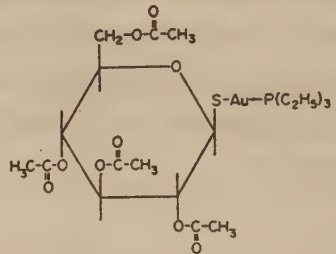


Abb.1

#### Strukturformel von Auranofin

SK&F D-39162 (S-triethylphosphine gold 2,3,4,6-tetra -O-acetyl-1-thio-  $\beta$ -D-glucopyranoside).

Auranofin in Tablettenform enthält 29 Gewichtsprozent Gold (8,20). Oral verabreichtes organisches Gold wird schlecht resorbiert (25%) und verteilt sich schnell in Zellen, aber bleibt auch längere Zeit im RES. Seine Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich mit den Fäces und zu einem geringen Prozentsatz über die Nieren (17,20). Untersuchungen mit

<sup>195</sup>Au-markiertem Wirkstoff ergaben, daß das Serummaximum nach ca. 2 Std. erreicht wird(7).

Auranofintagesdosen von 6 mg und 9 mg erwiesen sich nach klinischen und laborchemischen Ergebnissen am effektivsten(16).

Bisher durchgeführte Studien zeigten gute Wirksamkeit sowie Verträglichkeit von Auranofin bei der Behandlung der chronischen Polyarthritits(3,6,9,22,23).

## II. PROBLEMSTELLUNG

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Auranofin im Vergleich mit Tauredon (Aurothiomalat) zu untersuchen (klinische, doppelblindgeführte Studie).

Die Studie sollte folgende Fragen beantworten (45):

1. Wie effektiv ist Auranofin, um eine Besserung und Remission der aktiven chronischen Polyarthritits zu bewirken im Vergleich zur konventionellen parenteralen Goldtherapie?
2. Kann Auranofin das Fortschreiten der Usuren besser aufhalten als intramuskulär verabreichtes Gold?
3. Gibt es Unterschiede bezüglich Häufigkeit, Schweregrad und Auftreten von toxischen Reaktionen zwischen den beiden Behandlungen?
4. Bestehen Unterschiede bezüglich der Compliance zwischen den beiden Goldbehandlungen?
5. Wie gültig sind die Indikationen, Kontraindikationen und laborchemischen Vorsichtsmassnahmen der konventionellen Goldtherapie für die neue orale Behandlung?
6. Bestehen Unterschiede bezüglich der Applikation anderer antirheumatischer Medikamente zwischen der oralen und parenteralen Goldtherapie?

### III. MATERIAL UND METHODEN

#### III.1. Patienten

In unsere Studie wurden nur Patienten einbezogen mit klinisch nachgewiesener Polyarthrititis entsprechend den A.R.A. Diagnose Kriterien. Nur Fälle von "sicherer" oder "klassischer" chronischer Polyarthrititis mit einer Dauer von wenigstens 6 Monaten durften aufgenommen werden. Die Patienten wurden klassifiziert nach:

Anatomisches Stadium (ARA, Steinbrocker et al, 1949)

Funktionsklasse des Patienten mit PCP (ARA, Steinbr. et al, 1949)

Nur Klassifizierung I, II und III wurden in die Studie aufgenommen. Alle Patienten mußten an einer aktiven Krankheit leiden, und sollten in der Lage sein, über den Studienzeitraum von einem Jahr immer wieder zu den Untersuchungen zu erscheinen. Ausschlusskriterien waren:

1. Patienten mit einem Alter unter 16 und über 70 Jahren.
2. Unverträglichkeit von Schwermetallen einschließlich Gold.
3. Neigung zu Blutungen oder zusätzliche hämatologische Erkrankungen, die nicht in Zusammenhang mit PCP stehen.
4. Akute Magen- oder Duodenalgeschwüre oder andere entzündliche Darmerkrankungen (peptische Ulcera in der Vorgeschichte waren kein Ausschlusskriterium).
5. Ernsthafte Herz- und Gefäßerkrankungen, Nieren- und Lebererkrankungen.
6. Frauen, bei denen eine Schwangerschaft eintreten konnte oder bestand, und stillende Mütter.

7. Patienten mit Polyarthritiden-ähnlichen Syndromen (SLE, Sjögren-Syndrom, Gicht). Hyperuricämie allein war kein Ausschlusskriterium.

8. Gleichzeitige Therapie mit D-Penicillamin, Levamisol oder Cytostatika. Zwischen der letzten Verabfolgung von D-Penicillamin, Levamisol und Cytostatika und Beginn der Studie sollte mindestens ein Zeitraum von 3 Monaten liegen. Ebenso durften die letzten 3 Monate vor Studieneintritt keine Corticosteroide verabreicht worden sein.

9. Goldtherapie während des letzten Jahres, sowie Patienten, bei denen die Unwirksamkeit von Gold eindeutig belegt war.

Bei allen Patienten die nach Berücksichtigung dieser Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet erschienen, wurden folgende Punkte durchgeführt:

#### I. Klinische Untersuchungen

Erhebung einer vollständigen Anamnese

a) über den allgemeinen Gesundheitszustand

b) über den Krankheitsverlauf der chronischen Polyarthritiden in der Vergangenheit.

Eine möglichst vollständige Erhebung der früher verabreichten Medikamente gegen PCP mit Angabe der Medikamentenart, Dosis, Verabreichungsdauer und Wirkung.

Allgemeine medizinische Untersuchung einschließlich Größe, Puls, Blutdruck, Gewicht. Wesentliche klinische Befunde sollten

festgehalten und gegebenenfalls erläutert werden.

Beurteilung der chronischen Polyarthrit

a) Morgensteifigkeit

b) Zeit bis zum Auftreten von Ermüdung

c) Griffstärke

d) Laufzeit für eine Strecke von 15 Metern

e) Anzahl der geschwollenen Gelenke

f) Anzahl der schmerzhaften bzw. druckempfindlichen Gelenke

g) Schmerzbeurteilung

h) Globale Beurteilung des allgemeinen Befindens durch den Patienten

i) Beurteilung der Prozessaktivität durch den Prüfarzt

## II. Laboruntersuchung

a) Hämatologie: Hämoglobin, Leukozyten mit Differentialblutbild, Erythrozyten, Thrombozyten, Blutsenkung (Westergren)

b) Biochemie:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, alk. Phosphatase,  $\gamma$ -GT, SGPT, Gesamtbilirubin, Serum-Eisen

c) Urinanalyse: Protein (Labstix), pH, Glucose (Labstix), Spez. Gewicht oder Osmolalität, Sediment

d) Immunologie: Immunglobuline A, G, M; Serumelektrophorese für Albumin und Globulin, Rheumafaktor (zwei Methoden)

e) Goldbestimmung: Serumprobe zur Nullwertbestimmung

Die Aufnahme in die Studie wurde von den Laborwerten abhängig gemacht.

Bei den 20 in die Studie aufgenommenen Patienten handelte es sich um 13 Frauen und um 7 Männer. Die jüngste Patientin war 31 Jahre alt, die älteste 70 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 48 Jahre. Es lagen chronische Polyarthritiden mit einer Dauer von 6 Monaten bis 35 Jahren vor. Die durchschnittliche Dauer der chronischen Polyarthrititis betrug 6,6 Jahre. Von 2 Patienten wurde eine chronische Polyarthrititis in der Familie angegeben. Bei 8 Patienten lag eine klassische chronische Polyarthrititis vor, bei 12 Patienten handelte es sich um eine gesicherte PCP. Typische Röntgenveränderungen ließen sich bei 10 Patienten nachweisen. Eine physikalische Therapie wurde bei 8 Patienten durchgeführt (Tab.2).

Bei 9 Patienten lag eine schwere PCP vor, bei 9 Patienten eine mäßige Verlaufsform. Bei 2 Patienten handelte es sich um eine mild verlaufende chronische Polyarthrititis.

Im Anatomischen Stadium I befanden sich acht, im Stadium II neun und im Stadium III drei Patienten.

Die Klassifizierung nach dem Steinbrocker Funktionsstadium zeigte Stadium I in 5 Fällen, 14 mal Stadium II sowie einen Fall im Funktionsstadium III (Tab.3).

Tab.2

Kenndaten der Patienten

| Fall | Geschlecht<br>und Alter<br>(Jahre) | PCP<br>Diagnose-<br>kriterien | typische<br>Röntgen-<br>veränder. | Dauer<br>der<br>PCP<br>(Jahre) | Physik.<br>Therapie |
|------|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| 1    | w 37                               | gesichert                     | nein                              | 1,5                            | nein                |
| 2    | w 54                               | klassisch                     | ja                                | 35                             | nein                |
| 3    | w 63                               | gesichert                     | nein                              | 0,5                            | ja                  |
| 4    | w 68                               | klassisch                     | ja                                | 0,7                            | nein                |
| 5    | w 44                               | klassisch                     | ja                                | 20                             | nein                |
| 6    | m 40                               | gesichert                     | nein                              | 2                              | nein                |
| 7    | w 45                               | gesichert                     | nein                              | 4                              | ja                  |
| 8    | w 36                               | gesichert                     | nein                              | 1                              | nein                |
| 9    | w 48                               | gesichert                     | ja                                | 7                              | nein                |
| 10   | m 45                               | klassisch                     | ja                                | 23                             | ja                  |
| 11   | w 33                               | gesichert                     | ja                                | 0,5                            | ja                  |
| 12   | w 46                               | klassisch                     | ja                                | 5                              | ja                  |
| 13   | m 52                               | klassisch                     | ja                                | 10                             | nein                |
| 14   | w 70                               | klassisch                     | ja                                | 3                              | ja                  |
| 15   | m 42                               | klassisch                     | ja                                | 1                              | ja                  |
| 16   | w 57                               | gesichert                     | nein                              | 0,5                            | nein                |
| 17   | m 50                               | gesichert                     | nein                              | 0,5                            | ja                  |
| 18   | m 42                               | gesichert                     | nein                              | 7                              | nein                |
| 19   | w 31                               | gesichert                     | nein                              | 0,5                            | nein                |
| 20   | m 57                               | gesichert                     | nein                              | 9                              | nein                |

Tab.3

Kenndaten der Patienten

| Fall | Schweregrad<br>der PCP | Anatom.<br>Stadium | Steinbro.<br>Funktions-<br>stadium | Morgen-<br>steifig-<br>keit(Std) | BSG<br>1.Std |
|------|------------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------|
| 1    | schwer                 | I                  | I                                  | 0,8                              | 65           |
| 2    | mäßig                  | II                 | II                                 | 2                                | 50           |
| 3    | mild                   | I                  | I                                  | 0                                | 23           |
| 4    | mäßig                  | II                 | II                                 | 0,2                              | 62           |
| 5    | mild                   | III                | II                                 | 0                                | 5            |
| 6    | schwer                 | II                 | II                                 | 1                                | 58           |
| 7    | schwer                 | II                 | I                                  | 5                                | 80           |
| 8    | schwer                 | I                  | I                                  | 1                                | 32           |
| 9    | mäßig                  | III                | II                                 | 1                                | 29           |
| 10   | schwer                 | III                | III                                | 1                                | 8            |
| 11   | schwer                 | I                  | II                                 | 2                                | 67           |
| 12   | mäßig                  | II                 | II                                 | 2                                | 52           |
| 13   | schwer                 | II                 | II                                 | 3                                | 44           |
| 14   | mäßig                  | II                 | II                                 | 0,5                              | 70           |
| 15   | schwer                 | II                 | II                                 | 0,5                              | 91           |
| 16   | mäßig                  | I                  | II                                 | 4                                | 52           |
| 17   | schwer                 | I                  | II                                 | 1,5                              | 9            |
| 18   | mäßig                  | II                 | II                                 | 0,2                              | 28           |
| 19   | mäßig                  | I                  | II                                 | 1                                | 30           |
| 20   | mäßig                  | I                  | I                                  | 1                                | 2            |

An Begleiterkrankungen lagen je zweimal Herzinsuffizienz, Hypotonie und Schlafstörungen vor. Weiterhin bestanden an Begleiterkrankungen Erwachsenen Dermatitis, Hyperurikämie, KHK, Fettleber, Depression, LWS-Syndrom, Obstipation, Polyneuropathie, Schwindel, Prostatahypertrophie, Struma, Hypertonie und Varikosis. Bei diesen Patienten wurde eine entsprechende Therapie mit Antihypertonika, Antidepressiva, Hepatotherapeutica etc. durchgeführt.

Bei 7 Patienten lag keine Begleiterkrankung vor.

Bei allen Patienten wurde eine symptomatisch-antiphlogistische Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatica durchgeführt.

Bei 8 Patienten war eine Basistherapie durchgeführt worden.

9 Patienten waren mit Cortisonpräparaten behandelt worden.

In 8 Fällen hatte weder eine Basistherapie noch eine Therapie mit Cortisonpräparaten stattgefunden (Tab. 4)

Tab.4

Kenndaten der Patienten

| Fall | Begleiterkrankung                        | bisherige Basis-<br>therapie | bisherige Therap.<br>mit Cortison-<br>präparaten |
|------|------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1    | Erwachsenenderma-<br>titis               | -                            | ja                                               |
| 2    | Hyperurikämie, KHK,<br>komp. Herzinsuff. | -                            | ja                                               |
| 3    | Varikosis                                | -                            | -                                                |
| 4    | -                                        | -                            | -                                                |
| 5    | -                                        | Gold<br>Resochin             | ja                                               |
| 6    | Fettleber                                | -                            | -                                                |
| 7    | Hypotonie<br>Depression                  | -                            | -                                                |
| 8    | LWS-Syndrom                              | Resochin                     | -                                                |
| 9    | Herzinsuffizienz<br>Obstipation          | Gold<br>Resochin             | ja                                               |
| 10   | -                                        | Resochin                     | ja                                               |
| 11   | Hypotonie<br>Schlafstörung               | -                            | ja                                               |
| 12   | Polyneuropathie                          | Imurek                       | ja                                               |
| 13   | Prostatahypertr.<br>Schwindel            | -                            | -                                                |
| 14   | Schlafstörung                            | Resochin                     | -                                                |
| 15   | -                                        | -                            | -                                                |
| 16   | -                                        | -                            | -                                                |
| 17   | -                                        | -                            | ja                                               |
| 18   | -                                        | Trolovol                     | ja                                               |
| 19   | Struma                                   | -                            | -                                                |
| 20   | Hypertonie                               | Gold                         | -                                                |

### III.2.Untersuchungsablauf

Alle Untersuchungen wurden in der Rheumaambulanz der II.Med.Klinik des Rheumazentrums Bad Abbach durchgeführt. Es handelte sich um eine doppelblind parallel geführte kontrollierte Studie über einen Zeitraum von einem Jahr, um Wirksamkeit und Verträglichkeit von Auranofin und Na-Aurothiomalat bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis zu vergleichen. Alle Studien wurden durchgeführt in Übereinstimmung mit den Prinzipien die in der Erklärung von Helsinki enthalten sind. Jeder Patient mußte sich nach eingehender Information über Studienzweck und -dauer bereit erklären, freiwillig an der Studie teilnehmen zu wollen. Er wurde auch darüber informiert, daß er im Rahmen der Studie versichert ist und daß er das Recht hat, jederzeit seine Einwilligung zu widerrufen. Die Studie wurde als Multicenter-Studie mit einer Beteiligung von 5 Zentren durchgeführt.

An Material stand für die Studie zur Verfügung:

1. Auranofin-SK&F-39162 (2,3,4,6-Tetra-O-Acethyl-1-Thio-Beta-D-Glucopyranosato-S)(Triäthylphosphin)-Gold Tabletten von 1 mg (rund) und 3 mg(oval) für orale Verabreichung.
2. Na-Aurothiomalat in Ampullen mit 10,20 und 50 mg für i.m. Injektionen.
3. Placebotabletten entsprechend den 1 mg und 3 mg-Auranofin-Tabletten.
4. Placeboampullen für i.m. Injektionen entsprechend den Na-Aurothiomalat-Ampullen.

Die für die Studie ausgewählten Patienten wurden nach einer Randomisierungsliste, die von der Firma SK&F Dauelsberg aufgestellt wurde, der jeweiligen Behandlung mit Auranofin oder Na-Aurothiomalat zugeordnet. Jede Klinik erhielt einen versiegelten Umschlag für jeden Patienten, in dem die betreffende Behandlung vermerkt war. Dieser Umschlag sollte nicht geöffnet werden. Im Falle einer ernsten Nebenwirkung sollte zuerst die Firma SK&F Dauelsberg verständigt werden, bevor der Code gebrochen wurde. Alle Umschläge mußten nach Ende der Doppelblindstudie von der Klinik zurückgegeben werden. Zur Gewährleistung des Doppelblind-Charakters der Studie wurde als Codename für die Medikation folgende Bezeichnung verwendet:

CHRYSEX I für die orale Medikation, d.h. Auranofin Aktivum oder Auranofin-Placebo

CHRYSEX II für die i.m. Medikation, d.h. Na-Aurothiomalat Aktivum oder Aurothiomalat Placebo

Die Patienten erhielten sowohl Tabletten als auch Injektionen in folgender Weise:

1. Jeder Patient nimmt täglich 2 ovale Tabletten des Testmedikamentes CHRYSEX I als einzelne morgendliche Dosis zum Frühstück.
2. Jeder Patient bekommt wöchentlich i.m. Injektionen des Testmedikamentes CHRYSEX II entsprechend einem für die i.m. Goldtherapie üblichen Schema:
1. Woche: Eine Injektion von 10 mg
2. Woche: Eine Injektion von 20 mg
3. Woche: Eine Injektion von 50 mg
- 4.-24.-Woche: 21 weitere Injektionen von je 50 mg.

Nach Rücksprache mit der Firma SK&F Dauelsberg konnte die Dosierung folgendermaßen geändert werden:

Nach 24 Wochen Behandlung konnte bei Patienten, die eine signifikante Verbesserung ihrer Krankheitsaktivität zeigten, eine Dosisreduktion erfolgen, indem

1. die orale Medikation auf 4 mg reduziert wurde und
2. die i.m. Injektionen auf 50 mg alle 4 Wochen eingestellt wurden.

Bei Patienten, die nach 6 Monaten Behandlung keine oder nur geringfügige Verbesserungen zeigten, konnte der Code gebrochen werden. Die Patienten, die Auranofin Aktivum erhalten hatten, sollten offen weiterbehandelt werden, mit einer Dosis von 7 mg Auranofin täglich. Eine weitere Dosissteigerung auf 8 mg war nach Monat 8 und eine Steigerung auf 9 mg nach Monat 10 möglich. Bei Patienten, die Na-Aurothiomalat erhalten hatten, wurde in einer Diskussion zwischen Prüfarzt und der Firma SK&F Dauelsberg abgesprochen, welche weitere Behandlung für die Patienten angezeigt war.

Zu Beginn und am Ende der Behandlung wurden standardisierte Röntgenaufnahmen beider Hände und Füße angefertigt und hinsichtlich Veränderungen der Gelenke und Knochendichte ausgewertet. Die Patienten durften gleichzeitig eine nichtsteroidale, antiphlogistische Therapie bekommen. Wo diese notwendig erschien, sollte das Medikament bis zum Studieneintritt verschrieben worden sein. Der Patient sollte auf dieses Präparat stabil eingestellt worden sein, und die Klinik- und Laboruntersuchungen sollten konstant sein. Ein Wechsel irgendeiner begleitenden,

nicht-steroidalen, antiphlogistischen Therapie wurde normalerweise während der Studie abgelehnt. Jede Dosisänderung der Antiphlogistika, z.B. eine Reduzierung nach Eintritt der Goldwirkung mußte sorgfältig registriert werden. Falls es unbedingt erforderlich war, während der Studiendauer eine spezielle Behandlung durchzuführen, mußte diese ebenfalls erläutert werden (z.B. b. Infektion). Corticosteroide sollten während der Studie soweit wie möglich vermieden werden. Wo diese jedoch absolut erforderlich erachtet wurden, z.B. beim Auftreten eines akuten Schubes innerhalb der ca. 12 wöchigen Aufsättigungsphase, war eine Steroidgabe in gewissem Umfang erlaubt. Die Dosis sollte anfänglich nicht mehr als 20 mg Prednisolon-Äquivalent betragen und die Dauer der Dosierung durfte 4 Wochen nicht überschreiten. Bei Abweichungen davon wurde in einer Diskussion mit der Firma SK&F Dauelsberg besprochen, ob der Patient in der Studie verblieb oder nicht. Während der Studie mußte der Patient zu den in Tabelle 5 aufgeführten Terminen in der Klinik erscheinen.

Die ursprünglich für 1 Jahr geplante Doppelblindstudie wurde nach einem Jahr für ein weiteres halbes bzw. ein Jahr als offene Studie fortgeführt. Die Untersuchungen wurden in der 56, 60, 68, 72. und 76. Woche durchgeführt.

Klinische Untersuchungen zur Beurteilung der chronischen Polyarthritiden fanden in den ersten 6 Monaten monatlich, anschließend alle 2 - 3 Monate statt. Die klinischen Untersuchungen wurden von mehreren Prüfarzten durchgeführt:



1. Morgensteifigkeit
2. Zeit bis zum Auftreten von Ermüdung
3. Griffstärke
4. Laufzeit für eine Strecke von 15 Metern
5. Anzahl der geschwollenen Gelenke
6. Anzahl der schmerzhaften bzw. druckempfindlichen Gelenke
7. Schmerzbeurteilung
8. Globale Beurteilung des Allgemeinbefindens des Patienten
9. Beurteilung der Prozessaktivität durch den Prüfarzt
10. Klasse der funktionellen Leistungsfähigkeit

Bei jeder Blutentnahme erfolgte eine allgemeine medizinische Untersuchung einschließlich Puls, Blutdruck und Gewicht. Wesentliche klinische Befunde sollten festgehalten werden.

An Laboruntersuchungen wurden durchgeführt:

Hämatologie:

Am Anfang wöchentlich bis Woche 8, dann 14-tägig:

Hämoglobin, Leukozyten mit Differentialblutbild, Erythrozyten, Thrombozyten und Blutsenkung (Westergren)

Biochemie:

a) 14-tägig für die ersten 8 Wochen, monatlich bis Monat 6, dann alle 2-3 Monate:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , Kreatinin, alk. Phosphatase,  $\gamma$ -GT, SGPT, Gesamtbilirubin

b) Monatlich: Serum Eisen

c) Vierteljährlich: Harnsäure, Harnstoff

### Urinanalyse:

Wöchentlich bis Woche 8, dann 14-tägig:

Protein, pH, Glucose (Labstix) und Sediment

Wenn der Proteintest (Labstix) positiv bewertet wurde, wurde eine quantitative Proteinuntersuchung vorgenommen.

### Immunologische Beurteilung:

Alle 3 Monate:

a) Immunglobuline A, G, M;

b) Serumelektrophorese für Albumin,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -Globuline

c) Rheumafaktor

Wenn bei Routineuntersuchungen in der Hämatologie, Biochemie oder Urinanalyse wiederholt deutlich abnorme Werte auftraten, war eine Abklärung der Ursache notwendig.

Ein Patient konnte nach Rücksprache mit der Firma SK&F

Dauelsberg aus der Studie genommen werden, wenn folgende Laborabnormalitäten auftraten:

a) Fortlaufendes Erscheinungsbild einer Leukopenie ( $< 2500/\text{mm}^3$ ), oder Neutropenie ( $< 1000/\text{mm}^3$ ). Eine Knochenmarksuntersuchung war in diesem Fall durchzuführen.

b) die Thrombozytenzahl unter  $100000/\text{mm}^3$  fiel.

c) Persistierend abnormale Laborwerte der Leberfunktion, die nach Meinung des Prüfarztes signifikant waren.

d) Eine Proteinurie, die  $0,5\text{g}/24\text{ h}$  überschritt.

Falls ein Patient vom Prüfarzt herausgenommen wurde, war er vom Prüfarzt weiter zu beobachten, bis eine Normalisierung bzw. Klärung der Ursache erreicht war.

Zu jedem Zeitpunkt, an dem Proben für die Hämatologie gezogen wurden, wurde 5 ml Blut für die Goldbestimmung genommen, und davon ca. 2 ml Serum in den von der Firma SK&F Dauelsberg gelieferten Probehältern aufbewahrt. Diese Proben wurden zur Goldbestimmung an die Firma nach Göttingen gesandt. Wegen der unterschiedlichen Serum-Goldspiegel bei oraler und i.m. Therapie wurden die jeweiligen Meßwerte dem Prüfarzt nicht bekannt gegeben. Er konnte diese nur bekommen, wenn entweder so ernste Nebenwirkungen auftraten, daß der Medikamentencode gebrochen werden mußte, oder ein Patient nach Ablauf der ersten 6 Monate wegen mangelnder Wirksamkeit der bisherigen Therapie offen weiterbehandelt werden sollte.

Bei jedem Besuch wurde der Patient befragt, ob er unerwünschte Begleiterscheinungen festgestellt habe. Anzeichen und Symptome wurden einzeln bezeichnet, mit Hinblick auf das Anfangsdatum und Dauer des Erscheinens. Es wurde eine Schätzung der Heftigkeit und des möglichen Zusammenhanges mit dem Testmedikament vorgenommen. Besonders berücksichtigt wurden der gastrointestinale Trakt, Hautverträglichkeit, sowie Veränderungen der Laborwerte für Blut, Leber und Nieren.

Jegliche begleitende Behandlung wurde bei jedem Besuch zur rheumatologischen Untersuchung überprüft und jegliche Änderung der Dosierung wurde aufgezeichnet.

Ausfälle waren:

1. Patienten, die wiederholt ihr Testmedikament einzunehmen vergaßen, oder die wiederholt versäumten, zur Untersuchung zu erscheinen.
2. Alle Patienten, deren Zustand sich in solchem Maße verschlechterte, daß eine alternative Behandlung angebracht erschien.
3. Patienten bei denen signifikante Nebenwirkungen auftraten.

#### IV. ERGEBNISSE

##### IV.1. Wirkungsvergleich

##### IV.1.1. Graphische Darstellung und Tabellen

Von den 20 in die Studie aufgenommenen Patienten schieden 2 vor Studienabschluß aus. Beide Patienten hatten Tauredon erhalten. Eine Patientin lehnte nach der 4. Studienwoche die Fortführung der Studie ab. Nebenwirkungen waren nicht aufgetreten. Bei der 2. Patientin war eine persistierende Eosinophilie sowie ein allergisches Hautexanthem aufgetreten, die nach der 52. Woche zum Ausscheiden aus der Studie führten.

Die übrigen 18 Patienten vollendeten die Studie bis zur 76. Woche. Tauredon wurde in der angegebenen üblichen Dosierung verabreicht. Auranofin wurde außer bei einer Patientin mit 6 mg/die dosiert. Diese eine Patientin erhielt 9 mg Auranofin/die.

7 Patienten mußten während der Studie aufgrund einer Schub-situation zur Behandlung der chronischen Polyarthritits stationär aufgenommen werden. Die Goldtherapie wurde bei diesen Patienten während des stationären Aufenthaltes unverändert fortgeführt. Bei einem Patienten wurde während der Studie eine Bakerzyste operiert. Auch bei diesem Patienten wurde die Goldtherapie fortgeführt. Eine Patientin mußte wegen eines Adnextumors operiert werden. Während des stationären Aufenthaltes konnte die Goldtherapie nicht fortgeführt werden. Bei einer anderen Patientin, die während der Studie wegen einer Herzrhythmusstörung stationär behandelt wurde, konnte die Goldtherapie während des stationären Aufenthaltes unverändert fortgeführt werden.

Eine weitere Patientin (Tauredongruppe) unterbrach wegen eines 14-tägigen Urlaubs die Goldtherapie. Bei der gleichen Patientin wurde bei einem später erforderlichen Krankenhausaufenthalt die Goldtherapie fortgeführt. Bei den übrigen Patienten konnte die eineinhalbjährige Goldtherapie ohne Unterbrechung durchgeführt werden.

Abbildung 2 zeigt das durchschnittliche Verhalten der Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke im Verlauf der Studie. In der Auranofin-Gruppe nahm die Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke von durchschnittlich 16,9 auf 3,7 ab; in der Tauredongruppe zeigte sich eine Abnahme der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke von durchschnittlich 15,3 auf 6,3.

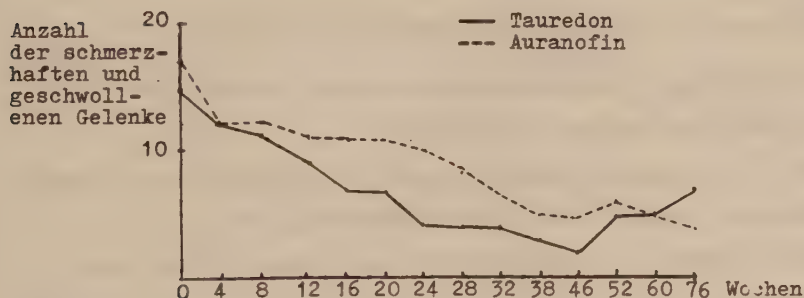


Abb.2  
Durchschnittliche Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke

Das Verhalten der schmerzhaften Gelenke ist in Abbildung 3 dargestellt. In der Auranofingruppe nahm die durchschnittliche Anzahl der schmerzhaften Gelenke von 10,9 auf 2,75 ab. In der Tauredongruppe zeigte sich eine Rückbildung der schmerzhaften Gelenke von durchschnittlich 11,8 auf 3,5 Gelenke. In beiden Gruppen läßt sich ein unregelmäßiger Verlauf erkennen.

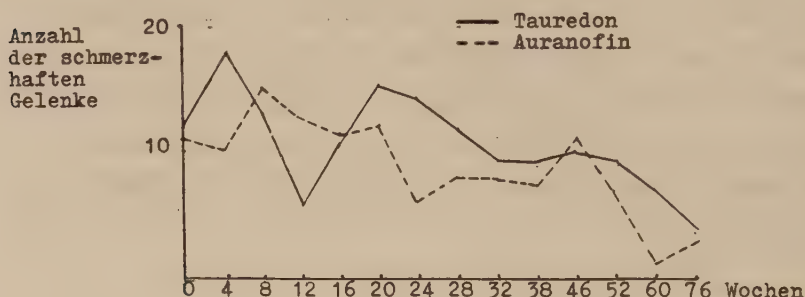


Abb.3

Durchschnittliche Anzahl der schmerzhaften Gelenke

In Abbildung 4 ist das durchschnittliche Verhalten der geschwollenen Gelenke dargestellt.

Bei verhältnismäßig geringer Anzahl von geschwollenen Gelenken läßt sich sowohl in der Tauredongruppe als auch in der Auranofingruppe ein ausgeprägt unregelmäßiger Verlauf erkennen.

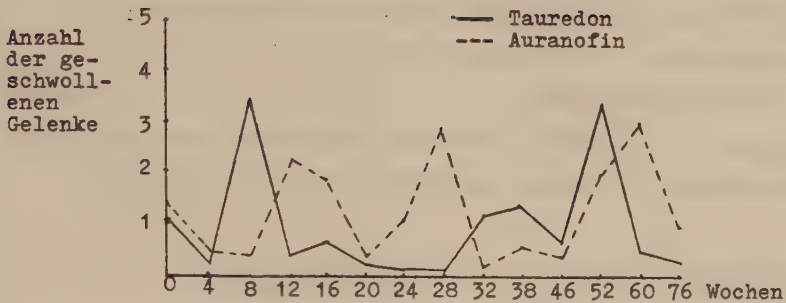


Abb.4

Durchschnittliche Anzahl der geschwollenen Gelenke

Die Beurteilung der Schmerzen wurde anhand einer Zehner-Skala vorgenommen. Abbildung 5 stellt den Schmerzverlauf der Auranofin- und Tauredonpatienten dar. In beiden Gruppen lässt sich eine deutliche Schmerzreduktion erkennen.

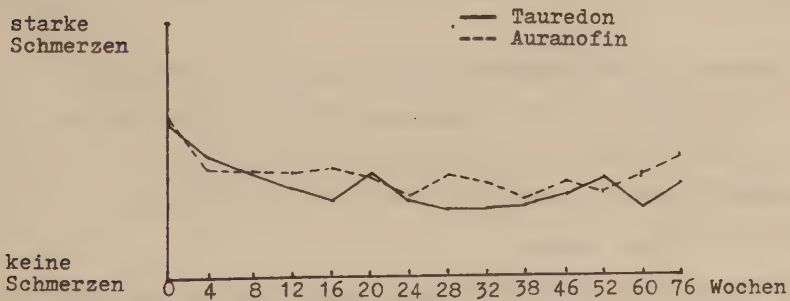


Abb.5

Durchschnittlicher Schmerzverlauf

Ebenfalls durch eine Zehnerskala wurde graphisch das Allgemeinbefinden der Patienten dargestellt (Selbstbeurteilung durch den Patienten).

Abbildung 6 zeigt eine etwas bessere Beurteilung des Gesundheitszustandes im Verlauf der Studie in der Auranofingruppe.

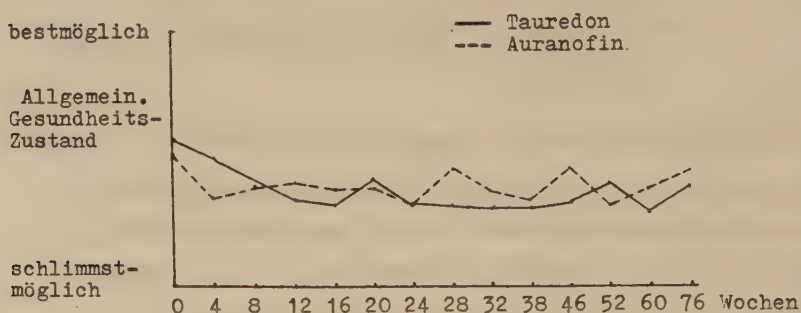


Abb.6  
Durchschnittliche Beurteilung des Gesundheitszustandes

Die Beurteilung der Griffstärke wurde mittels der Manschette eines Blutdruckmeßgerätes vorgenommen. Mit der linken und der rechten Hand wurden je 3 Messungen durchgeführt.

Abbildung 7 zeigt die durchschnittlichen Werte der Griffstärke in beiden Gruppen.

In beiden Gruppen zeigte sich eine Zunahme der Griffstärke im Verlauf der Studie.

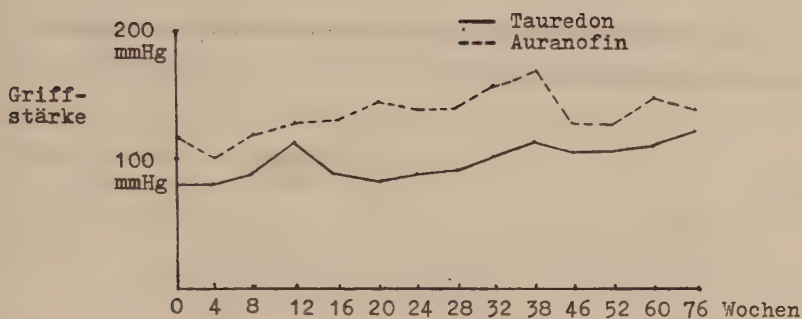


Abb.7  
Durchschnittliche Griffstärke

Das Ausmaß der Morgensteifigkeit ist in Abbildung 8 dargestellt.



Abb.8  
Durchschnittliche Morgensteifigkeit

Den Verlauf der BSG(Westergren)als Ausmaß für die Entzündungsaktivität zeigt Abbildung 9.

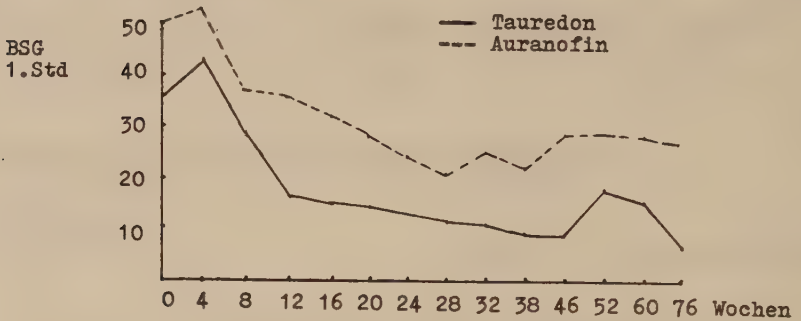


Abb.9  
Durchschnittliche BSG 1.Std.(Westergren)

Die allgemeine Krankheitsaktivität, die lokalisierte Krankheitsaktivität sowie die Laufzeit für eine Strecke von 15 Metern vor und nach der Goldstudie sind in der folgenden Tabelle (Tab.6) dargestellt.

|           | n  | Allgemeine Krankheitsaktivität |       | Lokalisierte Krankheitsaktivität |       | Gehzeit für 15m (sec) |      |
|-----------|----|--------------------------------|-------|----------------------------------|-------|-----------------------|------|
|           |    | vor                            | nach  | vor                              | nach  | vor                   | nach |
|           |    |                                |       |                                  |       |                       |      |
| Tauredon  | 1  | mäßig                          | mäßig | mäßig                            | mäßig | 10                    | 10   |
|           | 2  | -                              | -     | -                                | -     | -                     | -    |
|           | 3  | mild                           | mild  | mild                             | mild  | 15                    | 18   |
|           | 4  | mild                           | mild  | hoch                             | mild  | 6                     | 12   |
|           | 5  | mäßig                          | mild  | hoch                             | mild  | 9                     | 10   |
|           | 6  | hoch                           | mild  | hoch                             | mild  | 8                     | 30   |
|           | 7  | mäßig                          | mild  | hoch                             | mild  | 10                    | 30   |
|           | 8  | mäßig                          | mild  | hoch                             | mild  | 10                    | 18   |
|           | 9  | mäßig                          | mäßig | mäßig                            | mäßig | 12                    | 10   |
|           | 10 | mäßig                          | mild  | hoch                             | mild  | 12                    | 12   |
| Auranofin | 1  | mild                           | mild  | mild                             | mäßig | 15                    | 18   |
|           | 2  | mäßig                          | mild  | hoch                             | mild  | 10                    | 12   |
|           | 3  | mäßig                          | mäßig | mäßig                            | mäßig | 8                     | 10   |
|           | 4  | mäßig                          | mäßig | hoch                             | mäßig | 15                    | 12   |
|           | 5  | mäßig                          | mäßig | mäßig                            | mäßig | 12                    | 18   |
|           | 6  | mild                           | mild  | hoch                             | mild  | 8                     | 18   |
|           | 7  | hoch                           | mild  | hoch                             | mäßig | 20                    | 16   |
|           | 8  | hoch                           | mild  | hoch                             | mild  | 18                    | 12   |
|           | 9  | mäßig                          | mäßig | hoch                             | mäßig | 12                    | 12   |
|           | 10 | mild                           | mäßig | mäßig                            | mild  | 12                    | 15   |

Tabelle 6:  
Allgemeine Krankheitsaktivität, lokalisierte Krankheitsaktivität und Gehzeit vor und nach der Goldapplikation.

Tabelle 7 zeigt die Zeit bis zum Auftreten von Ermüdung, Anatomisches Stadium sowie die Steinbrocker Funktionsklasse vor und nach der Goldstudie.

|           | n  | Auftreten v. Ermüdung (Std.) |      | Anatomisches Stadium |      | Steinbrocker Funktionsklasse |      |
|-----------|----|------------------------------|------|----------------------|------|------------------------------|------|
|           |    | vor                          | nach | vor                  | nach | vor                          | nach |
| Tauredon  | 1  | 6                            | 8    | I                    | II   | I                            | II   |
|           | 2  | -                            | -    | -                    | -    | -                            | -    |
|           | 3  | 8                            | 8    | III                  | II   | II                           | II   |
|           | 4  | 4                            | 8    | I                    | II   | I                            | II   |
|           | 5  | 7                            | 8    | II                   | II   | II                           | II   |
|           | 6  | 6                            | 10   | I                    | II   | II                           | II   |
|           | 7  | 8                            | 6    | II                   | II   | II                           | II   |
|           | 8  | 3                            | 4    | I                    | II   | II                           | II   |
|           | 9  | 10                           | 10   | I                    | II   | II                           | II   |
|           | 10 | 2                            | 6    | I                    | II   | I                            | II   |
| Auranofin | 1  | 0                            | 4    | I                    | II   | I                            | II   |
|           | 2  | 4                            | 8    | II                   | II   | II                           | II   |
|           | 3  | 12                           | 8    | II                   | II   | II                           | II   |
|           | 4  | 4                            | 8    | II                   | II   | I                            | II   |
|           | 5  | 4                            | 6    | III                  | II   | III                          | II   |
|           | 6  | 6                            | 5    | II                   | II   | II                           | II   |
|           | 7  | 9                            | 4    | II                   | II   | II                           | II   |
|           | 8  | 2                            | 8    | II                   | II   | II                           | II   |
|           | 9  | 10                           | 8    | I                    | II   | II                           | II   |
|           | 10 | 8                            | 10   | II                   | II   | II                           | II   |

Tabelle 7:

Zeit bis zum Auftreten von Ermüdung, Anatomisches Stadium und Steinbrocker Funktionsstadium vor und nach der Goldstudie.

#### IV.1.2.Statistische Methoden

Für die charakteristischen Merkmale der chronischen Polyarthrititis sollten die Endwerte der Gruppen verglichen werden. Die für die statistische Auswertung herangezogenen Parameter zeigen die Tabellen 8,9 und 10.

|           | n  | Schmerzhafte und geschwollene Gelenke |      | Schmerzhafte Gelenke |      |
|-----------|----|---------------------------------------|------|----------------------|------|
|           |    | vor                                   | nach | vor                  | nach |
|           |    |                                       |      |                      |      |
| Tauredon  | 1  | 10                                    | 9    | 16                   | 14   |
|           | 2  | -                                     | -    | -                    | -    |
|           | 3  | 27                                    | 8    | 0                    | 0    |
|           | 4  | 4                                     | 0    | 7                    | 12   |
|           | 5  | 24                                    | 12   | 0                    | 0    |
|           | 6  | 21                                    | 0    | 17                   | 2    |
|           | 7  | 28                                    | 2    | 10                   | 1    |
|           | 8  | 11                                    | 0    | 23                   | 53   |
|           | 9  | 11                                    | 11   | 9                    | 6    |
|           | 10 | 7                                     | 0    | 22                   | 8    |
| Auranofin | 1  | 8                                     | 8    | 6                    | 3    |
|           | 2  | 18                                    | 0    | 4                    | 0    |
|           | 3  | 19                                    | 0    | 15                   | 5    |
|           | 4  | 18                                    | 22   | 6                    | 2    |
|           | 5  | 14                                    | 26   | 5                    | 29   |
|           | 6  | 14                                    | 0    | 2                    | 2    |
|           | 7  | 22                                    | 1    | 29                   | 0    |
|           | 8  | 44                                    | 4    | 6                    | 1    |
|           | 9  | 6                                     | 1    | 23                   | 5    |
|           | 10 | 6                                     | 3    | 12                   | 2    |

Tabelle 8:  
Schmerzhafte und geschwollene Gelenke und schmerzhafte Gelenke vor und nach der Goldtherapie.

|           | n  | Schmerzskala<br>0=keine Schm.<br>10=starke Schm. |      | Gesundheitszust.<br>0=bestmöglich<br>10=schlimmstm. |      | Morgensteifig-<br>keit<br>(Std.) |      |
|-----------|----|--------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------|------|----------------------------------|------|
|           |    | vor                                              | nach | vor                                                 | nach | vor                              | nach |
| Tauredon  | 1  | 5                                                | 5    | 5,5                                                 | 3,5  | 0,8                              | 0,5  |
|           | 2  | -                                                | -    | -                                                   | -    | -                                | -    |
|           | 3  | 2,5                                              | 3    | 2,7                                                 | 4    | 0                                | 0,1  |
|           | 4  | 7                                                | 3    | 5                                                   | 2,5  | 1                                | 1    |
|           | 5  | 3,5                                              | 2    | 4,5                                                 | 2,5  | 1                                | 0,5  |
|           | 6  | 8                                                | 7    | 7                                                   | 7    | 2                                | 0    |
|           | 7  | 6                                                | 3    | 4,5                                                 | 2,5  | 0,5                              | 0    |
|           | 8  | 8                                                | 2,5  | 8                                                   | 3    | 1,5                              | 2    |
|           | 9  | 5,5                                              | 3,5  | 6                                                   | 5,5  | 1                                | 0,5  |
|           | 10 | 7,5                                              | 6,5  | 8                                                   | 7,5  | 1                                | 3    |
| Auranofin | 1  | 5                                                | 4    | 4                                                   | 5    | 0                                | 2    |
|           | 2  | 8                                                | 2,5  | 5                                                   | 3    | 0,2                              | 0    |
|           | 3  | 6                                                | 4,5  | 6,5                                                 | 3    | 1                                | 1    |
|           | 4  | 4,5                                              | 5,5  | 4,5                                                 | 5    | 5                                | 0    |
|           | 5  | 1,5                                              | 6    | 5                                                   | 6    | 1                                | 4    |
|           | 6  | 3                                                | 4    | 4                                                   | 5,5  | 2                                | 0,5  |
|           | 7  | 9                                                | 3,5  | 7,5                                                 | 3,5  | 3                                | 2    |
|           | 8  | 7,5                                              | 6,5  | 7,5                                                 | 3,5  | 0,5                              | 0    |
|           | 9  | 8                                                | 5    | 5,5                                                 | 3,5  | 4                                | 0,2  |
|           | 10 | 9                                                | 6    | 3                                                   | 7    | 0,2                              | 0,25 |

Tabelle 9:  
Schmerzbeurteilung, allgemeiner Gesundheitszustand  
und Morgensteifigkeit vor und nach der Goldtherapie.

|           | n  | Griffstärke<br>mmHg |      | BSG<br>(Westergren)<br>1.Std. |      | Zeit bis zum<br>Auftreten von<br>Ermüdung(Std.) |      |
|-----------|----|---------------------|------|-------------------------------|------|-------------------------------------------------|------|
|           |    | vor                 | nach | vor                           | nach | vor                                             | nach |
| Tauredon  | 1  | 62                  | 78   | 65                            | 45   | 6                                               | 8    |
|           | 2  | -                   | -    | -                             | -    | -                                               | -    |
|           | 3  | 64                  | 115  | 5                             | 1    | 8                                               | 8    |
|           | 4  | 187                 | 195  | 32                            | 10   | 4                                               | 8    |
|           | 5  | 63                  | 89   | 29                            | 11   | 7                                               | 8    |
|           | 6  | 48                  | 175  | 67                            | 1    | 6                                               | 10   |
|           | 7  | 63                  | 99   | 70                            | 10   | 8                                               | 6    |
|           | 8  | 60                  | 78   | 9                             | 4    | 3                                               | 4    |
|           | 9  | 103                 | 62   | 30                            | 14   | 10                                              | 10   |
|           | 10 | 38                  | 147  | 2                             | 2    | 2                                               | 6    |
| Auranofin | 1  | 106                 | 81   | 23                            | 17   | 0                                               | 4    |
|           | 2  | 79                  | 52   | 62                            | 47   | 4                                               | 8    |
|           | 3  | 182                 | 282  | 58                            | 9    | 12                                              | 8    |
|           | 4  | 89                  | 113  | 80                            | 53   | 4                                               | 8    |
|           | 5  | 49                  | 59   | 8                             | 27   | 4                                               | 6    |
|           | 6  | 120                 | 103  | 52                            | 10   | 6                                               | 5    |
|           | 7  | 78                  | 111  | 44                            | 40   | 9                                               | 4    |
|           | 8  | 164                 | 277  | 91                            | 34   | 2                                               | 8    |
|           | 9  | 83                  | 78   | 52                            | 36   | 10                                              | 7,5  |
|           | 10 | 190                 | 180  | 28                            | 13   | 8                                               | 6    |

Tabelle 10:  
Griffstärke,BSG und Zeit bis zum Auftreten von Ermüdung  
vor und nach der Goldtherapie.

Zur Abschätzung der statistischen Bedeutsamkeit (Signifikanz) der Gruppenunterschiede wurden 2 Verfahren herangezogen:

1. Kovarianzanalyse, wobei die Ausgangslage als sog. Kovariate mit in die Analyse einbezogen wird, wodurch im allgemeinen effizientere Tests ermöglicht werden;

2. Wilcoxon-Mann-Whitney Test auf Differenzen der Vor- und Nachwerte.

#### Ergebnisse:

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der Kovarianzanalyse sowie des Wilcoxon-Mann-Whitney Testes.

In keiner der Merkmale zeigt sich ein Hinweis auf Unterschiede ( $p > 0,05$ ). Es sei hinzugefügt, daß die Vorwerte aller Merkmale zuvor in ein Wahrscheinlichkeitsnetz eingezeichnet worden waren, wobei sich in keinem Falle gravierende Hinweise auf Abweichungen von der Normalverteilung ergaben. Es spricht deshalb nichts gegen die Anwendung der Kovarianzanalyse.

Mit den statistischen Verfahren konnte bei dieser Patientenzahl kein Unterschied festgestellt werden.

| Variable                                   | Kovarianz - Analyse    |                         | Varianzanalyse<br>der<br>Ausgangswerte | Wilcoxon-Mann-Whitney<br>p-Wert |
|--------------------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
|                                            | Nichtpara-<br>llelität | Gruppen-<br>unterschied |                                        |                                 |
| Schmerzhafte und ge-<br>schwollene Gelenke | -                      | -                       | -                                      | 0,563                           |
| Schmerzhafte Gelenke                       | ungünstig <sup>1</sup> | ungünstig <sup>1</sup>  | -                                      | 0,307                           |
| Schmerzbeurteilung                         | -                      | -                       | -                                      | 0,685.                          |
| Gesundheitszustand                         | * *                    | -                       | -                                      | 0,624                           |
| Morgensteifigkeit                          | -                      | -                       | -                                      | 0,453                           |
| Griffstärke                                | *                      | -                       | -                                      | 0,253                           |
| BSG                                        | -                      | -                       | -                                      | 0,806                           |
| Zeit bis z.Ermüdung                        | -                      | -                       | -                                      | 0,791                           |

1) In der Tauredongruppe ist ein Ausreißer(bedeutende Verschlimmerung) weshalb die Ergebnisse der Varianzanalyse nicht zu akzeptieren sind.

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

-  $p > 0,05$

Tabelle 11: Ergebnisse der Kovarianzanalyse sowie des Wilcoxon-Mann Whitney Testes.

### IV.1.3.Röntgenveränderungen

Die Kontrolle der Röntgenveränderungen nach einem Jahr zeigte eine Progression bei 3 Patienten in der Tauredon-  
gruppe sowie bei 3 Patienten in der Auranofingruppe.

In der Tauredongruppe waren bei 2 Patienten Destruktionen  
neu aufgetreten, in der Auranofingruppe bei einem Patienten.

### IV.2.Laborparameter und andere Parameter

Die nachfolgende Tabelle zeigt den Rheumafaktor und den  
Titer der antinukleären Faktoren vor und nach der Goldtherapie.

|           | n  | Rheumafaktor |      | ANF |       |
|-----------|----|--------------|------|-----|-------|
|           |    | vor          | nach | vor | nach  |
| Auranofin | 1  | -            | -    | -   | -     |
|           | 2  | -            | -    | -   | -     |
|           | 3  | -            | -    | -   | -     |
|           | 4  | -            | -    | -   | -     |
|           | 5  | +++          | +++  | -   | 1:40  |
|           | 6  | -            | -    | -   | -     |
|           | 7  | +++          | +++  | -   | 1:80  |
|           | 8  | +++          | +++  | -   | -     |
|           | 9  | -            | -    | -   | -     |
|           | 10 | -            | -    | -   | -     |
| Tauredon  | 1  | +            | -    | -   | 1:160 |
|           | 2  | -            | -    | -   | -     |
|           | 3  | +++          | +++  | -   | -     |
|           | 4  | +            | -    | -   | -     |
|           | 5  | +            | -    | -   | -     |
|           | 6  | -            | -    | -   | -     |
|           | 7  | -            | -    | -   | -     |
|           | 8  | -            | -    | -   | 1:320 |
|           | 9  | +            | -    | -   | -     |
|           | 10 | -            | -    | -   | 1:60  |

Tabelle 12:  
Rheumafaktor sowie antinukleäre Faktoren vor und nach  
der Goldtherapie.

Die Kontrolle der Laborparameter zeigte in der Auranofin-  
gruppe bei einer Patientin ab der 56. Woche eine rezidi-  
vierende Proteinurie mit Werten bis 300 mg/100 ml.

Bei einer weiteren Patientin in der Auranofingruppe trat  
zwischen der 8. und 52. Woche eine rezidivierende Protein-  
urie mit 100 mg/100ml auf. In der Tauredongruppe war bei  
der Patientin, bei der die Studie in der 52. Woche abgebrochen  
wurde, eine persistierende Eosinophilie mit Maximalwerten  
bis 44% aufgetreten. Bei je 3 Patienten in Tauredongruppe  
und in der Auranofingruppe traten vorübergehende Eosino-  
philien bis zu 11% auf.

Die Kontrolle der übrigen genannten Laborparameter während  
der Goldstudie ließ weder in der Tauredongruppe noch in der  
Auranofingruppe eine gerichtete Veränderung der Meßwerte  
erkennen. Geringe Abweichungen von den "Normalwerten" nach  
oben oder unten waren bei den einzelnen Patienten sowohl  
in der Auranofingruppe als auch in der Tauredongruppe  
gleichermaßen vorhanden.

Auf Gewicht, Temperatur, Blutdruck und Puls ließ sich kein  
Einfluß erkennen.

#### IV.3. Begleittherapie

In der Auranofingruppe und in der Tauredongruppe wurde während der gesamten Goldstudie bei allen Patienten eine Begleittherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatica durchgeführt. Cortisonpräparate wurden bei 3 Patienten in der Auranofingruppe eingesetzt, sowie bei 6 Patienten in der Tauredongruppe. Die Therapie der Begleiterkrankungen (z.B. Hypertonie, Hepatopathie) wurde während der Goldstudie fortgeführt. In der Auranofingruppe mußte bei 3 Patienten eine während der Goldstudie aufgetretene rezidivierende Diarrhoe behandelt werden (Perenterol). In der Tauredongruppe trat bei einem Patienten eine akute behandlungsbedürftige Diarrhoe auf. In der Auranofingruppe wurde ein Patient, in der Tauredongruppe 2 Patienten wegen Pruritus mit Antihistaminika behandelt. Entsprechend den üblichen Therapieschemata wurde in der Auranofingruppe ein Patient mit einer akuten Pyelonephritis, und in der Tauredongruppe ein Patient mit einer intercurrent aufgetretenen akuten Pankreatitis behandelt.

#### IV.4 Nebenwirkungen

In der Auranofingruppe berichteten 6 Patienten im Verlauf der Studie über Diarrhoe, in der Tauredongruppe waren es 4 Patienten. In beiden Gruppen gaben je 4 Patienten Schwindel an. Pruritus wurde von 5 Patienten aus der Auranofingruppe angegeben, und von 4 Patienten der Tauredongruppe.

Hauteffloreszenzen traten in der Auranofingruppe und in der Tauredongruppe bei je 4 Patienten auf. Bei einer Patientin aus der Tauredongruppe mußte aufgrund eines allergischen Arzneimittlexanthems die Goldtherapie abgebrochen werden.

Eine sichere Goldvaskulitis wurde bei keinem Patienten diagnostiziert. Über Haarausfall berichteten 3 Patienten der Auranofinpatienten und 3 Patienten der Tauredonpatienten. Stomatitis trat bei 4 Patienten der Auranofingruppe sowie bei einem Patienten der Tauredongruppe auf.

Eine Nagelbettentzündung trat bei einem Patienten der Auranofin-  
gruppe auf sowie bei 3 Patienten der Tauredongruppe.

#### IV.5. Goldspiegel

Abbildung 10 zeigt die durchschnittlichen Goldspiegelwerte in der Auranofin- und Tauredongruppe im Verlauf der Studie.

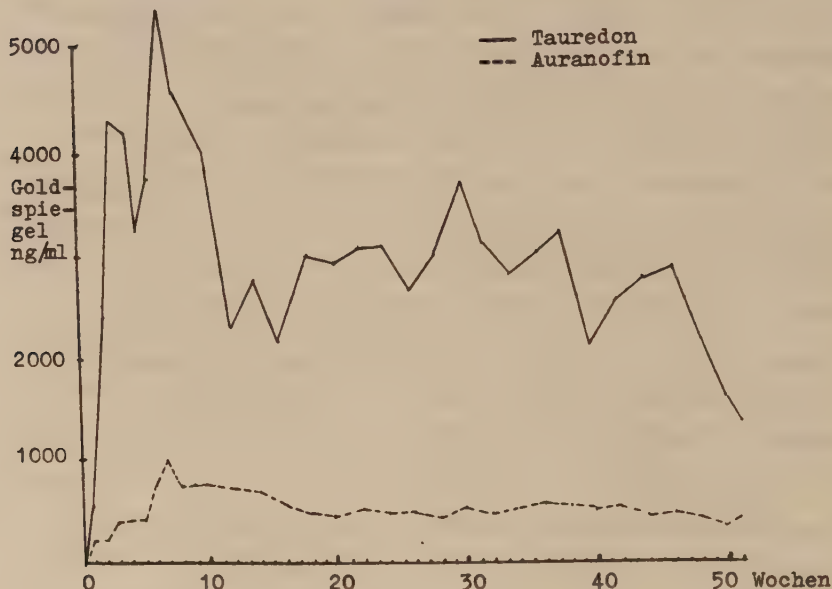


Abb.10  
Durchschnittliche Serumgoldspiegelwerte

Bei einer Patientin der Auranofingruppe lagen die Goldspiegelwerte deutlich über den Durchschnittswerten dieser Gruppe. Zwischen der 37. und 52. Woche wurden bei dieser Patientin Goldspiegelwerte zwischen 1090 ng/ml und 7535 ng/ml gemessen. Bei dieser Patientin war 9mg Auranofin pro die appliziert worden. Die Bestimmung der Goldspiegelwerte erfolgte mit Hilfe der Atomabsorbtionsspektroskopie.

## V. DISKUSSION

Die klinische Testung einer neuen antiarthritischen Substanz, die Beurteilung ihrer Effektivität und die Festsetzung ihres Stellenwertes in der Reihe der bereits zur Verfügung stehenden Pharmaka stößt auf nicht unerhebliche Probleme, angefangen von der Auswahl der Patienten bis hin zur Registrierung der Untersuchungsparameter, deren Auswertung und Darstellung.

### V.1. Patienten

Der Verlauf der chronischen Polyarthritidis ist bei keinem Patienten vorauszusehen. Nach Short und Mitarbeitern (1957), denen wir die bis heute genaueste Untersuchung des klinischen Verlaufs der chronischen Polyarthritidis verdanken, erleben etwa 25% der Patienten mit chronischer Polyarthritidis wenigstens eine komplette oder nahezu komplette Remission während der ersten sieben Krankheitsjahre. Im ersten Krankheitsjahr stellten Short und Bauer (1948) bei einer symptomatischen medikamentösen Therapie und gleichzeitigen physikalischen Massnahmen eine Remissionshäufigkeit von 35% fest (36).

Die größten Unterschiede ergeben sich natürlich aus der Auswahl des Patientengutes, das heißt der Indikationsstellung für die Goldbehandlung. Entscheidende Voraussetzung sind Krankheitsdauer bzw. Krankheitsstadium und Krankheitsaktivität. Der Schweregrad einer zu behandelnden chronischen Polyarthritidis ist von Patientengut zu Patientengut verschieden. Die in unserer Studie ermittelten therapeutischen Effekte sind somit nicht ohne weiteres übertragbar.

Der Unsicherheitsfaktor wird umso größer, je geringer die Fallzahl  $n$  ist. Zum sicheren Ausschluß von Scheinerfolgen und zur weiteren Erhärtung einmal erhaltener Ergebnisse sowie zur Beurteilung der Dynamik des Krankheitsgeschehens ist eine längere Kontrollperiode erforderlich (mehrere Jahre).

## V.2. Dosierung

Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Frage der therapeutischen Dosierung. Für Auranofin werden, basierend auf klinischen und laborchemischen Ergebnissen, 6 und 9 mg/die als effektivste Dosen angegeben (16). Nach Champion ist die Auranofinbehandlung bei chronischer Polyarthrit in einer Dosis von 2-8 mg/die wirksam ohne wesentliche Nebenwirkungen (10). In einer von Gottlieb durchgeführten Studie mit 1 bzw. 3 mg Auranofin täglich mußte die Dosis erhöht werden um die Krankheitsaktivität zu unterdrücken (21). Die meisten Studien wurden mit Auranofin 6 mg/die durchgeführt. In dieser Dosierung zeigte sich eine gute Wirksamkeit sowie Verträglichkeit (3, 14, 22, 31, 35, 37, 39). Auch in unserer Studie wurde Auranofin 6 mg/die verabreicht, außer bei einer Patientin, bei der 9 mg/die appliziert wurde.

### V.3. Ergebnisse

Die gute Wirksamkeit der oralen Goldtherapie zur Behandlung der chronischen Polyarthrititis ist in vielen bisher durchgeführten Studien beschrieben. Finkelstein berichtete 1976 über 8 Patienten mit chronischer Polyarthrititis, die mit Auranofin behandelt wurden. Die Studie wurde über 3 Monate durchgeführt. Von 60 Gelenken die initial bei den 8 Patienten geschwollen waren, waren nach 12 Wochen noch 17 Gelenke geschwollen und nach 15 Wochen noch 9 Gelenke (15).

Bei 15 Patienten mit chronischer Polyarthrititis, die mit Auranofin behandelt wurden, stellte Weismann in der gesamten Gruppe eine Besserung der Gelenkschmerzen und Schwellung fest. Die Morgensteifigkeit besserte sich dramatisch mit völligem Verschwinden dieses Symptoms bei 7 von 15 Patienten. Keine statistisch signifikanten Veränderungen stellte er bei der Gehzeit oder der Griffstärke fest (44).

In Frankreich wurde Auranofin in 2 Multicenter-Studien untersucht. Vorläufige Ergebnisse dieser Fälle die wenigstens 3 Monate behandelt wurden ließen darauf schließen, daß Auranofin effektiv in der Behandlung der chronischen Polyarthrititis ist (35).

Bandilla behandelte 130 Patienten mit gesicherter chronischer Polyarthrititis zwischen 6 und 12 Monaten mit einer einzelnen Tagesdosis von 6 mg. Die Beurteilung der klinischen Reaktionen basierend auf Allgemeinbefinden, klinischen Ergebnissen, Laboraten und Röntgenbefunden zeigte, daß die orale Chrysotherapie mit Auranofin genauso effektiv ist wie die parenterale

Goldtherapie zur Behandlung der chronischen Polyarthrit<sup>is</sup>(3). Scott verglich Auranofin mit D-Penicillamin und Levamisol in einer parallelen Studie. 12 Patienten mit aktiver chronischer Polyarthrit<sup>is</sup> wurden in jede Gruppe aufgenommen. Die klinische Beurteilung nach sechs Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Auranofin und den anderen Medikamenten. Auranofin bewirkte eine signifikante Verbesserung von Schmerzen, Morgensteifigkeit und Gelenkschwellungen. Die Rückbildung der BKS-Beschleunigung im Rahmen der Auranofintherapie war geringer als bei Levamisol oder D-Penicillamin. Auranofin bewirkte keine signifikante Senkung des Rheumafaktortiters(38). Prouse führte einen placebokontrollierten Vergleich von Auranofin mit Goldthiomalat bei 24 Patienten durch. Die Ergebnisse zeigten, daß die Krankheitsaktivität sowohl durch Auranofin als auch durch Gold-Thiomalat unterdrückt werden kann. Die klinische Verbesserung korrelierte in beiden Fällen mit einem signifikanten Rückgang von BSG, CRP,  $\alpha_1$ -Glykoprotein und Haptoglobinkonzentration. Die Röntgenuntersuchung der Hände und Füße nach einem Jahr zeigte keine ausgesprochene Progression oder "Heilung" der Erosionen bei den klinisch verbesserten Fällen(33).

Caruso führte eine offene Auranofinstudie bei Patienten mit chronischer Polyarthrit<sup>is</sup> über 20 Monate durch. Auranofin bewirkte eine klare klinische Verbesserung bei 6 von 9 Patienten(9). In unserer über eineinhalb Jahre durchgeführten Studie konnte die in der Literatur beschriebene gute Wirksamkeit von Auranofin zur Behandlung der chronischen Polyarthrit<sup>is</sup> bestätigt werden.

#### V.4.Nebenwirkungen .

In einer von Berglöf mit 8 Patienten durchgeführten Studie wurde als mögliche Nebenwirkung dreimal eine Mikrohämaturie gefunden.4 Patienten berichteten über Diarrhoe.Bei einem Patienten mußte aufgrund der persistierenden Diarrhoe nach 2 Monaten die Auranofintherapie eingestellt werden.Es traten keine Leber- oder Nierenfunktionsstörungen oder hämatologische Nebenwirkungen auf die Auranofin zuzuordnen gewesen wären(6). Auch in zahlreichen anderen Studien wurden ernste Nebenwirkungen durch die Auranofintherapie nicht gesehen(3,9,10,14,22,38). Bei einer von Weisman mit 16 Patienten durchgeführten Studie traten ebenfalls keine dermatologischen,hämatologischen oder renalen Nebenwirkungen auf.Ein bei einem Patienten vermuteter medikamentenabhängiger Leberschaden erwies sich als unabhängig von der Auranofinapplikation(44).

Die von Scott bei 12 mit Auranofin behandelten Patienten beobachteten Nebenwirkungen waren selten und nicht schwerwiegend. Drei Patienten beobachteten Diarrhoe,manchmal mit anderen gastrointestinalen Beschwerden zu Beginn der Behandlung. Ein Patient entwickelte einen ekzematösen Ausschlag mit einer urtikariellen Komponente und den histologischen Anzeichen einer Vaskulitis.In all diesen Fällen wurde die Behandlung fortgesetzt und die Symptome verschwanden schließlich(38).

Smith,der 17 Patienten mit Auranofin behandelte,sah bei 3 Patienten Hautnebenwirkungen und bei 2 Patienten Leukopenie. Thrombocytopenie oder renale Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet(39).

Thompson berichtete über 38 mit Auranofin therapierte Patienten. Bei 6 Patienten mußte die Auranofintherapie abgebrochen werden wegen Diarrhoe(3), möglicher Goldlunge(1) und bei 2 Patienten wegen fehlender Wirkung(40).

Nach Müller treten bei Applikation von Goldpräparaten in den ersten Behandlungswochen vor allem dermatologische Affektionen, zwischen dem 16. und 18. Behandlungsmonat besonders Nephropathien und myelotoxische Veränderungen auf(30).

Bei unserer über eineinhalb Jahre durchgeführten Auranofinbehandlung trat bei 6 Patienten eine Diarrhoe auf. Bei 3 Patienten war diese Diarrhoe behandlungsbedürftig.

Bei einem Patienten stellten wir eine rezidivierende Proteinurie mit 100 mg/100ml fest; bei einem weiteren Patienten trat eine rezidivierende Proteinurie mit 300 mg/100 ml auf. Als weitere mögliche Nebenwirkungen der Auranofintherapie traten bei je 4 Patienten Stomatitis, Hauteffloreszenzen und Schwindel auf, sowie bei 3 Patienten Haarausfall. Ernste Nebenwirkungen wurden in der Auranofin-behandelten Gruppe bei keinem Patienten gesehen. Bei keinem Patienten mußte während der eineinhalbjährigen Auranofinbehandlung die Goldbasistherapie abgebrochen werden.

## V.5. Goldspiegel

Hafström behandelte 18 Patienten mit 6 mg Auranofin täglich. Die höchsten Serumgoldspiegel wurden um die 12. Woche erreicht, und nach dieser Zeit kam es zu keinem weiteren Ansteigen des Serumgoldspiegels trotz Fortführung der Therapie. Im allgemeinen schien kein Zusammenhang zwischen Serumgoldspiegel und dem Auftreten unerwünschter Effekte, und zwischen Serumgoldspiegel und klinischer Reaktion zu sein(22).

Bandilla der 6 mg Auranofin täglich verabreichte fand Serumgoldspiegel zwischen 300 und 1000 ng/ml mit sehr geringer intraindividueneller Variation während der Behandlungsperiode(3). In einer anderen Studie applizierte Bandilla bei 24 Patienten mit aktiver chronischer Polyarthritits 3,4,5,6 oder 7 mg Auranofin täglich für wenigstens 16 Wochen, bei einigen mehr als 12 Monate. Es fand sich eine ausgeprägte Variation der Serumgoldspiegel bei der gleichen Dosis zwischen den einzelnen Patienten. 3 mg Auranofin/die führte zu einem langsamen Anstieg der Serumgoldspiegel bis zur 16. Woche, während unter 7 mg Auranofin/die ein maximaler Serumgoldspiegel von 700 ng/ml gefunden wurde in der 12. Woche, mit keinem weiteren Anstieg(4). Die bei unserer Studie ermittelten Serumgoldspiegelwerte unter der Auranofintherapie lagen zwischen 218 und 1000 ng/ml. Die überdurchschnittlich hohen Serumgoldspiegelwerte der einen Patientin die mit 9 mg Auranofin/die behandelt wurde, dürften auf eine gleichzeitige parenterale Goldtherapie durch den Hausarzt zurückzuführen sein.

## V.6.Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsort des Goldes ist unbekannt, ebenso die Wirkungsweise(36). Effektive Goldverbindungen bestehen aus Gold, Schwefel und einem organischen Radikal. Das Fehlen einer dieser Elemente scheint die Wirksamkeit zu vermindern oder aufzuheben. Versuche Gold zu ersetzen, oder nur einen Teil der Verbindung zu geben schlugen fehl(12). Der therapeutische Effekt der Goldverbindungen wird mit ihrer Einlagerung in die Lysosomen von hämatogen in das entzündete Gelenk einwandernden Phagozyten, Synovialzellen und Chondrozyten ("Aurosomen") in Verbindung gebracht, wo sie gewebeschädigende Enzymsysteme hemmen sollen. Tatsächlich kann man in vitro Einflüsse auf Freisetzung und Aktivität von lysosomalen Enzymen beobachten, wobei die Goldverbindungen ein präparatespezifisches Wirkprofil aufweisen. Beispielsweise inhibiert Natriumaurothiomalat die Aktivität zahlreicher saurer Hydrolasen, ohne jedoch die Granulozytenelastase, ein Schlüsselenzym der rheumatischen Knorpelzerstörung, in ihrer Wirkung auf kompakten Knorpel beeinträchtigen zu können. Auranofin, ein oral applizierbares Goldpräparat, gilt als schwacher Hemmer von Enzymaktivitäten, inhibiert jedoch die Enzymfreisetzung aus den Zellorganellen und moduliert die spezifischen Funktionen von Lymphozyten und Phagozyten. Demnach läßt sich der auch tierexperimentell nachweisbare antiarthritische Effekt der Goldverbindungen nicht auf die Beeinflussung eines singulären Funktionsparameters

im lysosomalen System zurückführen, sondern beruht, wenn man weiteren laborexperimentellen Hinweisen folgen darf, auf der konzertierten Beeinträchtigung von Proteinbiosynthese, Phagozytose, enzymatischen Abläufen, Komplementsystem, Phagozyten und Lymphozyten(29). Nach Walz besitzt Auranofin im Gegensatz zu Natriumaurothiomalat eine einzigartige pharmakologische Eigenschaft gewebsschädigende Ereignisse zu hemmen, wie Freisetzung lysosomaler Enzyme und antikörperabhängige Zelltoxizität. Im weiteren Gegensatz zu Natriumaurothiomalat kann Auranofin exzessive Antikörperantworten bei Adjuvans-Rattenarthritis und die Produktion von Antikörpern, die antikörperabhängige Zytotoxizitätsreaktionen induzieren, hemmen(42).

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 20 Patienten mit klassischer oder gesicherter chronischer Polyarthrititis wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Auranofin im Vergleich mit Tauredon (Aurothiomalat) untersucht. Die doppelblind geführte Studie wurde nach einem Jahr für weitere 6 Monate als offene Studie fortgeführt.

Tauredon wurde entsprechend einem für die i.m. Goldtherapie üblichen Schema verabreicht. Bei 9 Patienten wurde 6 mg Auranofin pro die appliziert; eine Patientin erhielt 9 mg Auranofin/die. Die Beurteilung der klinischen Reaktion basierend auf Allgemeinbefinden, klinischen Ergebnissen, Labordaten und Röntgenbefunden zeigte, daß die orale Chrysotherapie mit Auranofin genauso effektiv ist wie die parenterale Goldtherapie. Ein statistischer Unterschied konnte nicht festgestellt werden. Ernste Nebenwirkungen traten in der Auranofingruppe nicht auf, während in der Tauredongruppe aufgrund eines allergischen Arzneimittalexanthems bei einer Patientin die Goldtherapie abgebrochen werden mußte. Bei drei Patienten der Auranofingruppe trat eine behandlungsbedürftige Diarrhoe auf. Bei 2 der Auranofin-behandelten Patienten wurde eine Proteinurie festgestellt. Die Goldspiegelwerte unter der Auranofintherapie lagen durchschnittlich zwischen 218 und 1000 ng/ml.

## Literaturverzeichnis

- 1) Albrecht, H.J.:  
Rheumatologie für die Praxis. S. Karger Basel. München.  
Paris. London. New York. Sydney, 2. Auflage, 1979, 42, 60
- 2) Arthritis foundation:  
Chrysotherapy. Bulletin on the rheumatic diseases,  
1977, 912-917
- 3) Bandilla, K.:  
Oral Gold Therapy with Auranofin (SK&F 39162) - A Multi-  
center Longterm Open Study in Patients with Rheumatoid  
Arthritis. In Auranofin in Rheumatoid Arthritis, Abstracts,  
15th International Congress of Rheumatology Paris,  
June 21-27, 1981, 1
- 4) Bandilla, K., I. Bahous, E. Baxmann, D. Berg, W. Müller:  
Serum gold levels under oral administration of a new  
gold compound (Auranofin) in patients with rheumatoid  
arthritis. In 4th Cong Southeast Asia & Pacific Area League  
against Rheumatism, Manila, Jan 1980, Abstract 99, 35
- 5) Bene, É., Á. Megyeri, J. Györi:  
Erfahrungen mit der Goldtherapie bei chronischer Poly-  
arthritis. Unterscheidung der allergischen und toxischen  
Nebenwirkungen. Z. Rheumatol., 39, 1980, 109-116
- 6) Berglöf, F.-E., K. Berglöf, D. T. Walz:  
Auranofin: an Oral Chrysotherapeutic Agent for the Treat-  
ment of Rheumatoid Arthritis. The Journal of Rheumatology,  
5:1, 1978, 68-74
- 7) Blocka, K., D. E. Furst, E. Landau, A. Bomberg, S. Dromgoole,  
H. E. Paulus: Pharmacokinetics of a Single Dose of Auranofin  
in Rheumatoid Arthritis. In Auranofin in Rheumatoid Arthritis,  
Abstracts, 15th International Congress of Rheumatology Paris,  
June 21-27, 1981, 4
- 8) Punch, T. V.:  
New drugs and ideas in the treatment of rheumatoid arthritis.  
Pharm Int 2(8):1981, 170-173
- 9) Caruso, I., F. Montrone, M. Fumagalli, M. Tirrito, C. Borghi,  
C. Gandini: A New Orally Absorbable Gold Salt (Auranofin) in  
the Treatment of Rheumatoid Arthritis. In Auranofin in  
Rheumatoid Arthritis, Abstracts, 15th International Congress  
of Rheumatology Paris, June 21-27, 1981, 3

- 10) Champion, G.D., D.Dieri, C.D. Browne, G.G. Graham, T.M. Haavisto:  
Auranofin Dose-Plasma Gold Concentration-Response Relationships in Rheumatoid Arthritis. In Auranofin in Rheumatoid Arthritis, Abstracts, 15th International Congress of Rheumatology Paris, June 21-27, 1981, 5
- 11) Davis, P.:  
Undesirable Effects of Gold Salts. The Journal of Rheumatology, No. 5, 1979, 18-24
- 12) Ehrlich, G.E.:  
A critical evaluation of the use of metal complexes in the treatment of inflammatory conditions. Agents Actions Suppl 8:1980, 577-586
- 13) Empire Rheumatism Council:  
Gold therapy in rheumatoid arthritis. Ann. rheum. Dis. (1960), 19, 95-119
- 14) Felix-Davies, D.D., J.R.M. Bateman, J.P. Delamere, B.R. Wilkinson:  
A Comparative Trial of Auranofin and Penicillamine in Rheumatoid Arthritis. In Auranofin in Rheumatoid Arthritis, Abstracts, 15th International Congress of Rheumatology Paris, June 21-27, 1981, 7
- 15) Finkelstein, A.E., D.T. Walz, V. Batista, M. Mizraji, F. Roisman, A. Fisher: Auranofin. New oral gold compound for treatment of rheumatoid arthritis. Ann. rheum. Dis. (1976) 35, 251-257
- 16) Finkelstein, A.E., F.R. Roisman, V. Batista, F.G. de Nudelman, E.H. de Titto, M. Mizraji, D.T. Walz: Oral Chrysotherapy in Rheumatoid Arthritis: Minimum effective Dose. The Journal of Rheumatology 7:2, 1980, 160-168
- 17) Furst, D.E.:  
Single Dose Pharmacokinetics of Gold Compounds. International Gold Workshop, Abstracts, Munich, January 14-15, 1982, 5
- 18) Gottlieb, N.L.:  
Comparative metabolism, efficacy, and toxicity of oral and parenteral gold compounds. Rhumatologie 32(1):1980, 245-246
- 19) Gottlieb, N.L.:  
Metabolism and Distribution of Gold Compounds. The Journal of Rheumatology Supplement No. 5, 1979, 2-6
- 20) Gottlieb, N.L.:  
Pharmacokinetics of parenteral and oral gold compounds. International Gold Workshop, Abstracts, Munich, January 14-15, 1982, 3

- 21) Gottlieb, N.L.:  
Sustained Efficacy and Safety of Oral Gold (Auranofin) in Rheumatoid Arthritis. In Auranofin in Rheumatoid Arthritis, Abstracts, 15th International Congress of Rheumatology Paris, June 21-27, 1981, 5
- 22) Hafström I.:  
Auranofin (SK&F D-39162) in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. In Auranofin in Rheumatoid Arthritis, Abstracts, 15th International Congress of Rheumatology Paris, June 21-27, 1981, 10
- 23) Hunt, B.P., P.J.L. Holt:  
Oral Gold Therapy in Rheumatoid Arthritis. In Auranofin in Rheumatoid Arthritis, Abstracts, 15th International Congress of Rheumatology Paris, June 21-27, 1981, 9
- 24) Jessop, J.D.:  
Gold in the treatment of rheumatoid arthritis-why, when and how? The Journal of Rheumatology Supplement No. 5, 1979, 12-17
- 25) Knoche, U., H. Wagner, W.H. Hauss:  
Zur Goldbehandlung der progredient chronischen Polyarthritiden-Eine klinische Studie. Z. Rheumatol. 34, 1975, 203-212
- 26) Lorber, A.:  
Experience and rationale of monitoring plasma levels of gold in rheumatoid arthritis. Agents Actions Suppl 8, 1980, 539-573
- 27) Mathies, H.:  
Kritische Bewertung medikamentös-therapeutischer Möglichkeiten bei chronischen Polyarthritiden. In Polyarthritiden, ed: F.J. Wagenhäuser, Zürich, Verlag Hans Huber, Bern, 1977, 215-231
- 28) Mathies, H., F.J. Wagenhäuser, W. Siegmeth:  
Richtlinien zur Therapie rheumatischer Erkrankungen. EULAR Verlag Basel, 1980, 9-19
- 29) Menninger, H.:  
Einfluß von Goldverbindungen auf die Aktivität lysosomaler Enzyme. International Gold Workshop, Abstracts, Munich, January 14-15, 1982, 9
- 30) Müller, W., S. Brand:  
Die Stellung der Goldtherapie im Behandlungsprogramm der chronischen Polyarthritiden. International Gold Workshop, Abstracts, Munich, January 14-15, 1982, 12

- 31) O'Brien, W.M.:  
The Effects of Auranofin on the Rate of Radiologic Erosion in Rheumatoid Arthritis. In Auranofin in Rheumatoid Arthritis, Abstracts, 15th International Congress of Rheumatology Paris, June 21-27, 1981, 4
- 32) Pitzen, P., H. Rössler:  
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Orthopädie. 13. Auflage, Urban & Schwarzenberg, 1976, 59-61
- 33) Prouse, F.J., J.M. Gumpel, R.J. Ward, A. Howard:  
Placebo Controlled Comparison of Auranofin (S.K.F.D.-39162) with Gold Sodium Thiomalate in Rheumatoid Arthritis. In Auranofin in Rheumatoid Arthritis, Abstracts, 15th International Congress of Rheumatology Paris, June 21-27, 1981, 2
- 34) Rombouts-Lindemans, C.:  
Le traitement médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde. *Louvain med.* 100, 1981, 477-481
- 35) Sany, J. et al.:  
Interim Results of Two French Multicentre Trials on Auranofin. In Auranofin in Rheumatoid Arthritis, Abstracts, 15th International Congress of Rheumatology Paris, June 21-27, 1981, 11
- 36) Schattenkirchner, M.:  
Die Goldbehandlung der chronischen Polyarthritiden. *EULAR Verlag Basel*, 1977, 9, 14, 25-29, 97
- 37) Schorn, D.:  
Oral Chrysotherapy in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. In Auranofin in Rheumatoid Arthritis, Abstracts, 15th International Congress of Rheumatology Paris, June 21-27, 1981, 10
- 38) Scott, J., E.C. Huskisson:  
Comparative Study of Auranofin in Rheumatoid Arthritis. In Auranofin in Rheumatoid Arthritis, Abstracts, 15th International Congress of Rheumatology Paris, June 21-27, 1981, 2
- 39) Smith, P.R., O.L. Meyers:  
An Open Comparative Study of Auranofin Versus Gold Sodium Thiomalate in Rheumatoid Arthritis. In Auranofin in Rheumatoid Arthritis, Abstracts, 15th International Congress of Rheumatology Paris, June 21-27, 1981, 6
- 40) Thompson, J.P. Davis, M. Harth, H. Menard, R.S. Rothwell:  
A Prospective Comparison of Sodium Aurothiomalate and Auranofin in the Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA). In Auranofin in Rheumatoid Arthritis, Abstracts, 15th International Congress of Rheumatology Paris, June 21-27, 1981, 11

- 41) Wagner,H.,W.Wirth:  
Zur Goldbehandlung der rheumatoiden Arthritis.  
Z.Rheumatol.37,1978,4-11
- 42) Walz,D.T.:  
The Qualitative and Quantitative Differences Between the  
Preclinical Profiles of Auranofin and Gold Sodium Thiomaleate.  
In Auranofin in Rheumatoid Arthritis,Abstracts,15th  
International Congress of Rheumatology Paris,June  
21-27,1981,1
- 43) Walz,D.T.,M.J.DiMartino,L.W.Chakrin,B.M.Sutton,A.Misher:  
Antiarthritic properties and unique pharmacologic profile  
of a potential chrysotherapeutic agent.The Journal of  
Pharmacology and Experimental Therapeutics,1976,142-152
- 44) Weisman,M.H.,D.M.Hannifin:  
Management of Rheumatoid Arthritis with Oral Gold.  
Arthritis and Rheumatism,Vol 22,No.8,1979,922-925
- 45) Zeidler,H.:  
Comparison of Oral and Parenteral Gold Therapy.  
International Gold Workshop,Abstracts,Munich,January  
14-15,1982,17

Zu großem Dank verpflichtet bin ich meinem verehrten Chef, Herrn Priv.Doiz.Dr.med.H.Müller-Faßbender, dem Chefarzt der II.Medizinischen Klinik des Rheumazentrums Bad Abbach, für die Überlassung des Themas und für seine stete fachliche Beratung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr.V.Rahlfs für die statistische Auswertung der Arbeit.

Nicht zuletzt gilt mein Dank den Kolleginnen und Kollegen, sowie den Mitarbeiterinnen der Rheumaambulanz für die freundliche Unterstützung.

Lebenslauf

3.Dezember 1950 geboren in Kößlarn  
Vater: Michael Schlegl  
Mutter: Katharina Schlegl

1957 - 1961 Volksschule Kößlarn

1961 - 1970 Gymnasium Pocking  
Abitur im Juni 1970

1970 - 1971 Wehrdienst

1971 - 1973 Pädagogikstudium/Universität München

1973 - 1975 Vorklinisches Medizinstudium an der  
Universität Regensburg  
Physikum im Aug. 1975

1975 - 1979 Klinisches Studium an der Technischen  
Universität München am Klinikum rechts  
der Isar  
Ärztliche Prüfung im Oktober 1979

16.Dez.1978 Eheschließung mit Josefine Bergweiler

30.Okt.1979 Approbation als Arzt

Seit Mai 1980 Assistenzarzt an der II.Medizinischen  
Klinik des Rheumazentrums Bad Abbach





